

# Current status and innovations in treatment of perianal and rectovaginal fistulas : are we still in the dark?

Citation for published version (APA):

Göttgens, K. W. A. (2015). *Current status and innovations in treatment of perianal and rectovaginal fistulas : are we still in the dark?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20151216kg>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20151216kg](https://doi.org/10.26481/dis.20151216kg)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# 11 Summary





## Summary

This thesis discusses both perianal fistulas (PF) and rectovaginal fistulas (RVF). Although these are different diseases and their aetiologies differ, there are also similarities. Already in the time of Hippocrates the diseases have been described, and up to the present day, for both, we still do not have definitive solutions. The first real treatments for low PFs were described in the 14<sup>th</sup> century, and with some modifications this technique, the fistulotomy, is still used nowadays. The fistulotomy is still the golden standard for the treatment of low PFs today with healing rates of around 95%.<sup>1</sup> The best treatment for both high PFs and RVFs remains a subject of discussion among proctologists.

The large amount of different techniques for high PFs and RVFs shows the difficulty of treatment of these conditions.<sup>2-10</sup> Although many studies are published on the surgical treatment, the quality of these studies is unfortunately low. For RVF treatment no randomized controlled trials (RCTs) are available and prospective studies are rare with short follow-up.<sup>3, 11-14</sup> For high PF treatment more but often small, prospective trials have been published,<sup>6, 8, 10</sup> and some RCTs are available.<sup>15-28</sup> Comparison of all these studies remains difficult because of the many different techniques and different study designs. A clear suggestion what technique should be used for high PFs and RVFs is not possible, resulting in widely varying treatment algorithms between medical centres worldwide, nationally and even locally. A national Dutch guideline on PF treatment is currently being developed. That this guideline will result in an evidence-based treatment algorithm is unlikely, and many expect a consensus-based advice.

**Chapter 2** is the result of a retrospective study on the outcome of fistulotomy for low perianal fistulas (LPF). The goal of this study was to evaluate the healing and recurrence rates of the fistulotomy. Also, the continence status postoperatively was evaluated to establish if the fistulotomy is successful in this secondary outcome as well.

In the last 10 years 537 patients were treated for a LPF. The fistulas were mostly of cryptoglandular origin (66.5%). The freedom from fistula after 5 years of follow-up was 0.81 (95% CI, 0.71-0.85). The secondary healing rate after re-treatment of recurrences was slightly better with 90.3% healing.

Although continence status was only evaluated postoperatively, the results are remarkably low with only 26.3% of patients reporting perfect continence status. Major incontinence, defined as a Vaizey score >6,29 was even seen in 95 patients (28.0%). Quality of life on the other hand was comparable to the general population.

We did not find a clear relationship between number of previous fistula operations and continence status, however it remains reasonable that patients with more previous operations have a higher risk of anal sphincter damage. Besides, it might also be true that some fistulas treated with a fistulotomy are actually high PFs, which will result in a higher risk of incontinence.

Fistulotomy for LPF results in high healing rates, however, perfect continence status is seen in about only one quarter of patients, and major incontinence is seen in as much as 28% of patients treated. For a treatment considered the golden standard for LPF, this secondary outcome is concerning. It might be necessary to improve treatment for LPF when this could lower major incontinence levels postoperatively. This could be accomplished by doing more preoperative imaging to identify the actual LPFs, by improving the fistulotomy or by developing a better surgical technique than the fistulotomy.

In **chapter 3** the aim is shifted to the treatment of high cryptoglandular perianal fistulas (HCPF). An overview is presented of the available randomized studies on the treatment of this kind of PF. The availability of RCTs is limited and comparison is severely impeded because so many different techniques are available. It was only possible to perform a meta-analysis for the mucosal advancement flap (MAF) and the fistula plugs (FP). This meta-analysis did not result in an outcome favouring either of these techniques. The MAF seems to be the most investigated technique for HCPF. Whether it is the best technique to be used remains unclear. Other techniques studied in randomized trials were fibrin glue, autologous stem cells, island flap anoplasty, rectal wall advancement flap, ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT), fistulotomy with sphincter reconstruction, sphincter preserving seton, and techniques combined with antibiotics. Only one other systematic review compares all available surgical techniques for high PFs. These authors were also not able to advice one technique over the others.<sup>30</sup> Some other reviews have appeared in recent years, most investigating one specific surgical intervention and including non-randomized studies.<sup>31</sup> We presented a review with only RCTs, and although this is the way to present a review with the highest level of evidence, it might not be the easiest way to identify the best technique for operating HCPF because of the low incidence numbers and many different techniques. A systematic review with all available results for all techniques might show us which techniques we should compare in RCTs, later hopefully resulting in the identification of the preferred technique in a meta-analysis.

The long-term results of a new technique for the closure of HCPFs are described in **chapter 4**. This technique combines the MAF with platelet-rich plasma (PRP) in order to improve wound healing.<sup>10</sup> The MAF is one of the oldest and well-known techniques for the closure of PF and was therefore chosen as the basis of this additional procedure. After two years we found a good freedom from recurrence of 0.83 (95% CI, 0.62-0.93). The short-term results were published previously and showed a better result after one year of follow-up.<sup>10</sup> Postoperative continence in the long-term showed good results with a median Vaizey score of 3.

The use of PRP has been shown useful in other fields of wound healing, like maxillofacial, plastic and orthopaedic surgery, and in the treatment of chronic wounds and ulcers.<sup>32-37</sup> Thrombocytes in PRP release growth factors when activated, which then cause improved tissue healing and regeneration, new capillary growth and acceleration of epithelialization in chronic wounds. These effects seem to result in better healing of PFs. The price of the preparation of PRP is about €700. If the treatment is cost-effective needs to be evaluated in future studies.

Even though the results of this study are favourable, the results of a RCT, investigating the combination of the MAF with PRP, will need to be awaited. This trial has already been started.

The first results of a pilot study investigating the use of PRP in patients with Crohn's disease (CD) related high PFs are discussed in **chapter 5**. This pilot study was started after the first results of PRP in patients with HCPFs became available. The goal of this pilot study was to try and improve healing of high PFs in patients with CD. The technique used was the same as for cryptoglandular PFs. We combined the MAF with the injection of PRP into the fistula tract.

The first results show freedom from fistula at one year of 0.70 (95% CI, 0.33-0.89), which is less favourable than in cryptoglandular fistulas. However, we know that healing rates of CD related fistulas are worse compared to cryptoglandular fistulas.<sup>38-41</sup>

Two patients (20%) did not heal using our technique. One patient (10%) developed a recurrence after healing. Data on preoperative continence status were not available, but postoperatively the median Vaizey score was 8, which is reasonably high. This might be due to previous operations or because of CD itself that already results in a higher risk of faecal incontinence.<sup>42</sup>

It is unclear if the positive effect of PRP on wound healing is equal in patients with or without CD. Several growth factors and interleukins were shown to have impaired or different function in patients with CD.<sup>43-45</sup> Unfortunately, no other studies on the use of PRP in patients with CD are available up to now.

Whether or not PRP improves healing rates of high PFs in patients with CD will remain unclear until long-term results, and preferable, results of a RCT will become available.

**Chapter 6** describes a study performed using the population-based cohort from the Southern Limburg region in the Netherlands (IBDSL). Incident inflammatory bowel disease cases in this area have been included since 1991. All patients with CD were included for study. Data on PF and RVF occurrence, fistula recurrence, and data on medical treatments and surgical treatments for fistulizing disease were extracted from patients' medical records. 1162 patients in the IBDSL database had CD. The absolute incidence of PF was 13.9%. 30.4% developed the PF before CD diagnosis. The PFs developed at a median time of 2.1 years after CD diagnosis. The 20-year cumulative probability of developing a PF was 21.5%. No significant difference in incidence was seen between the era before and after introduction of anti-TNF. Risk factors identified were colonic localization of the CD (adjusted HR 2.18; 95%CI 1.33-3.58) and development of a perianal abscess (adjusted HR 18.60; 95%CI 13.22-26.16). Specific medical and surgical treatments could unfortunately not be retrieved for most patients. Of the patients with a PF 36.6% developed a recurrence, corresponding to a cumulative probability of 73.2% after 20 years. The recurrence rate of PFs was higher in the group after introduction of anti-TNF (45.2% versus 30.0%,  $p < 0.05$ ), but the reason is unclear. The absolute incidence of RVF was 2.3%, corresponding to a cumulative probability of 3.9% after 20 years. The incidence of RVF was significantly lower in the era after introduction of anti-TNF (1.4% versus 5.1%,  $p < 0.05$ ). If this can be contributed to this therapy is unclear. The only risk factor identified was occurrence of a perianal abscess (HR 8.59; 95%CI 3.30-22.36). Specific medical and surgical treatments could also not be extracted for RVF.

This population-based study showed that the incidence of RVF decreased over time, while PFs are still common and often recur, despite changes in CD management. The findings of the present study underline the importance of improving medical and surgical treatment strategies for these invalidating conditions.

**Chapter 7** the first results of a local transperineal or transvaginal treatment for RVF repair were presented, using a collagen matrix cross-linked biomesh (Permacol). The results of this new technique are reasonable with freedom from fistula at 1 year of 0.64 (95% CI, 0.30-0.85), but compared to all the techniques described in **chapter 9**, this outcome does not seem superior. However, it is a local and low invasive technique, which allows other techniques to be performed if it fails. If two-thirds of patients are healed, only few need to be exposed to more invasive techniques like muscle flaps or transpositions.

Some other studies with mesh placement are available and all use different types of biomeshes.<sup>5, 46-49</sup> The main difference with the Permacol mesh is that the other meshes dissolve while Permacol first allows tissue to grow into it, before it is completely

replaced by the patients tissue.

Whether this technique is useful for RVFs of all causes is not yet clear. The patients with post-malignancy RVFs did not seem to heal well with our local technique. Fistulas of this cause might be better treated with the placement of healthy tissue like a Martius procedure, gracilis muscle transposition or any other type of transposition (**chapter 8 and 9**), because of the impaired healing tendency of scar tissue and post-radiotherapy tissue.<sup>50</sup>

Results on long-term outcome, and especially on secondary outcomes like continence status, sexual functioning and quality of life, need to be awaited to see if this new technique is a useful addition to our range of available surgical options.

In **chapter 8** results of muscle flaps and transpositions for PF, RVF and combined fistulas were presented. These techniques (Martius procedure, gracilis muscle transposition, Limberg flap<sup>51</sup> and Gluteal fold VY transposition flap<sup>52</sup>) were reserved for worst-case scenarios. All patients treated with these techniques had multiple previous operations without success.

In total 20 patients were treated with one of these techniques in the last decade. Ten (50.0%) had a PF, 5 (25.0%) a RVF and 5 (25.0%) a combined fistula. The number of previous fistula operations ranged between 2 and 12 with a median of 7.0. Merely 14 (70.0%) healed after treatment, resulting in 6 (30.0%) persisting fistulas. Of the 14 healed patients 10 (71.4%) developed a recurrence. This results in a primary healing rate of only 20.0%. Cumulative healing of the fistulas one year after surgery was 0.32 (95% CI 0.13 – 0.52). The median time until recurrence was 5.2 months (range 2.4 – 37.7). This study makes it doubtful that the mentioned muscle and transposition flaps are a feasible option as a last resort surgical intervention for PF, RVF or combined fistulas. They can of course still be used in selected cases, and in patients willing to undergo further treatment afterwards because often small(er) recurrent fistulas seem to occur. The fact remains that we still do not have ideal treatments for any of these fistulas. Further basic research into fistula aetiology, further development of techniques and, just as important, good comparison of currently available surgical techniques is needed.

**Chapter 9** provided an overview of the literature on surgical treatment for RVFs. We identified many different techniques, which were classified into several groups: advancement flaps; transperineal closure; Martius procedure; gracilis muscle transposition; rectal resections; transabdominal closure; mesh repair; plugs; endoscopic techniques; closure with biomaterials; and miscellaneous techniques. This large amount of categories presents the wide range of treatments available and indirectly explains the difficulty proctologist encounter when treating a RVF.

Even though a reasonable amount of studies were found, the quality of the studies was low. RCTs were not available as mentioned above and exactly 5 prospective studies could be identified making it impossible to present a decent conclusion on which technique should be preferred when treating a RVF. What seemed comparable between studies of all the different techniques was that the healing rates appear to decline with the publication of further studies. The reason for this decline in outcome remains unclear, but several options are suggested: selection bias in earlier studies; publication bias; better designed studies today; or because of differences between surgeons performing the operations. In general, healing rates seem to average 66% for techniques that are relatively well studied.<sup>13, 53-55</sup>

Apart from the discussion on which techniques result in the best healing rates, more attention should be given to secondary outcomes like postoperative continence status,

sexual function and quality of life. While the amount of good research on surgical treatment is rare, studies presenting standardized results on these secondary outcomes are extremely rare.<sup>11, 12, 54, 56</sup> It is imperative that studies include these secondary outcomes, because a decline in these outcomes might not make a treatment successful even though the fistula remains closed. Especially in cases when the fistulas do not close, we do not want to worsen the accompanying symptoms. Suggestions on systematic reporting of trials and their outcomes were given, which will hopefully result in RCTs, or at least better comparable studies, in the near future, to make it possible to find out what treatment is best for RVF repair.



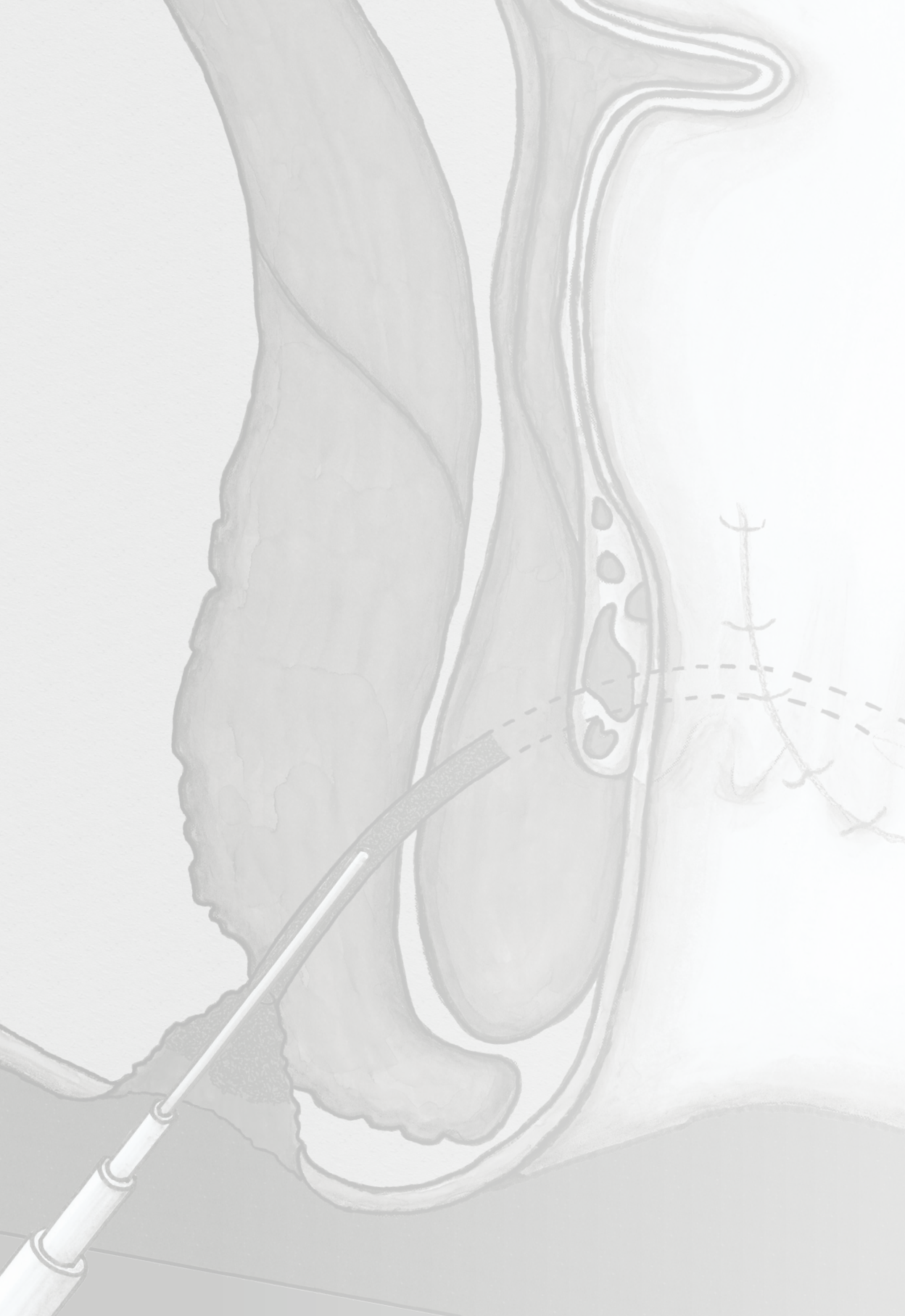
## References

1. Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA, et al. A prospective audit of fistula-in-ano at St. Mark's hospital. *Colorectal Dis.* 2002;4:13-19.
2. Elkins TE, DeLancey JO, McGuire EJ. The use of modified Martius graft as an adjunctive technique in vesicovaginal and rectovaginal fistula repair. *Obstet Gynecol.* 1990;75:727-733.
3. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1136-1139.
4. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Garcia LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal CD: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:451-454.
5. Moore RD, Miklos JR, Kohli N. Rectovaginal fistula repair using a porcine dermal graft. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1165-1167.
6. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:581-586.
7. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:79-86.
8. de la Portilla F, Rada R, Jimenez-Rodriguez R, Diaz-Pavon JM, Sanchez-Gil JM. Evaluation of a new synthetic plug in the treatment of anal fistulas: results of a pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1419-1422.
9. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011;15:417-422.
10. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011;13:215-218.
11. van der Hagen SJ, Soeters PB, Baeten CG, van Gemert WG. Laparoscopic fistula excision and omentoplasty for high rectovaginal fistulas: a prospective study of 40 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1463-1467.
12. Chen XB, Liao DX, Luo CH, et al. [Prospective study of gracilis muscle repair of complex rectovaginal fistula and rectourethral fistula]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013;16:52-55.
13. Athanasiadis S, Oladeinde I, Kuprian A, Keller B. [Endorectal advancement flap-plasty vs. transperineal closure in surgical treatment of rectovaginal fistulas. A prospective long-term study of 88 patients]. *Chirurg.* 1995;66:493-502.
14. Gajsek U, McArthur DR, Sagar PM. Long-term efficacy of the button fistula plug in the treatment of ileal pouch-vaginal and Crohn's-related rectovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:999-1002.
15. Research ICoM. Multicentric randomized controlled clinical trial of Kshaarasootra (Ayurvedic medicated thread) in the management of fistula-in-ano. Indian Council of Medical Research. *Indian J Med Res.* 1991;94:177-185.
16. Zbar AP, Ramesh J, Beer-Gabel M, Salazar R, Pescatori M. Conventional cutting vs. internal anal sphincter-preserving seton for high trans-sphincteric fistula: a prospective randomized manometric and clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2003;7:89-94.
17. Ho KS, Ho YH. Controlled, randomized trial of island flap anoplasty for treatment of trans-sphincteric fistula-in-ano: early results. *Tech Coloproctol.* 2005;9:166-168.
18. Singer M, Cintron J, Nelson R, et al. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:799-808.
19. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1736-1740.
20. Gustafsson UM, Graf W. Randomized clinical trial of local gentamicin-collagen treatment in advancement flap repair for anal fistula. *Br J Surg.* 2006;93:1202-1207.
21. Perez F, Arroyo A, Serrano P, et al. Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2006;192:34-40.
22. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendariz P, de Miguel M. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg.* 2009;96:608-612.
23. Khafagy W, Omar W, El Nakeeb A, Fouda E, Yousef M, Farid M. Treatment of anal fistulas by partial rectal wall advancement flap or mucosal advancement flap: a prospective randomized study. *Int J Surg.* 2010;8:321-325.
24. MM Ab-b-k-r, Wen H, Huang HG, et al. Randomized controlled trial of minimally invasive surgery using acellular dermal matrix for complex anorectal fistula. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3279-3286.
25. Altomare DF, Greco VJ, Tricomi N, et al. Seton or glue for trans-sphincteric anal fistulae: a prospective

- randomized crossover clinical trial. *Colorectal Dis.* 2011;13:82-86.
26. van Koperen PJ, Bemelman WA, Gerhards MF, et al. The anal fistula plug treatment compared with the mucosal advancement flap for cryptoglandular high transsphincteric perianal fistula: a double-blinded multicenter randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:387-393.
  27. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Garcia-Olmo D, Group FC. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:762-772.
  28. Mushaya C, Bartlett L, Schulze B, Ho YH. Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg.* 2012;204:283-289.
  29. Dubsy PC, Stift A, Friedl J, Teleky B, Herbst F. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:852-857.
  30. Jacob TJ, Perakath B, Keighley MR. Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006319.
  31. Vergara-Fernandez O, Espino-Urbina LA. Ligation of intersphincteric fistula tract: what is the evidence in a review? *World J Gastroenterol.* 2013;19:6805-6813.
  32. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:56-60.
  33. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 1997;55:1294-1299.
  34. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:229-237; discussion 238-229.
  35. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2001;24:483-488.
  36. Bose B, Balzarini MA. Bone graft gel: autologous growth factors used with autograft bone for lumbar spine fusions. *Adv Ther.* 2002;19:170-175.
  37. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J.* 2003;12:400-407.
  38. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:486-495.
  39. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, Phillips RK, Hart AL. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:5-22.
  40. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A Prospective Evaluation of the Ligation of the Intersphincteric Tract Procedure for Complex Anal Fistula in Patients With Crohn Disease. *Ann Surg.* 2013.
  41. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:351-358.
  42. Papathanasopoulos A, Van Oudenhove L, Katsanos K, Christodoulou D, Tack J, Tsianos EV. Severity of fecal urgency and incontinence in inflammatory bowel disease: clinical, manometric and sonographic predictors. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2450-2456.
  43. Schaufelberger HD, Uhr MR, McGuckin C, et al. Platelets in ulcerative colitis and CD express functional interleukin-1 and interleukin-8 receptors. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:656-663.
  44. Kapsoritakis A, Sfiridaki A, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:418-422.
  45. Saito S, Tsuno NH, Sunami E, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:229-237.
  46. Ellis CN. Outcomes after repair of rectovaginal fistulas using bioprosthetics. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1084-1088.
  47. Pye PK, Dada T, Duthie G, Phillips K. Surgisistrade mark mesh: a novel approach to repair of a recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1554-1556.
  48. Shelton AA, Welton ML. Transperineal repair of persistent rectovaginal fistulas using an acellular cadaveric dermal graft (AlloDerm). *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1454-1457.
  49. Schwandner O, Fuerst A, Kunstreich K, Scherer R. Innovative technique for the closure of rectovaginal fistula using Surgisis mesh. *Tech Coloproctol.* 2009;13:135-140.
  50. Anderson JR, Spence RA, Parks TG, Bond EB, Burrows BD. Rectovaginal fistulae following radiation treatment for cervical carcinoma. *Ulster Med J.* 1984;53:84-87.
  51. Borges AF. Choosing the correct Limberg flap. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62:542-545.
  52. Benedetti Panici P, Di Donato V, Bracchi C, et al. Modified gluteal fold advancement V-Y flap for vulvar reconstruction after surgery for vulvar malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;132:125-129.

53. de Parades V, Dahmani Z, Blanchard P, Zeitoun JD, Sultan S, Atienza P. Endorectal advancement flap with muscular plication: a modified technique for rectovaginal fistula repair. *Colorectal Dis.* 2011;13:921-925.
54. Pitel S, Lefevre JH, Parc Y, Chafai N, Shields C, Tired E. Martius advancement flap for low rectovaginal fistula: short- and long-term results. *Colorectal Dis.* 2011;13:e112-115.
55. Lefevre JH, Bretagnol F, Maggiori L, Alves A, Ferron M, Panis Y. Operative results and quality of life after gracilis muscle transposition for recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1290-1295.
56. Chew SS, Rieger NA. Transperineal repair of obstetric-related anovaginal fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:68-71.





# 12 Samenvatting







## Samevatting

Dit proefschrift beschrijft zowel de behandeling van perianale fistels (PF) als van rectovaginale fistels (RVF). Fistels zijn niet-anatomische kanaaltjes die vormen tussen twee holle organen. PF beginnen in het rectum, ook wel de endeldarm genoemd, en komen uit in de huid rondom de anus. RVF lopen zoals de naam al zegt tussen het rectum en de vagina. Het zijn twee verschillende aandoeningen die echter toch veel overeenkomsten hebben. Beiden zijn al lang geleden beschreven door Hippocrates, ver voor onze jaartelling, en voor beiden hebben we tegenwoordig nog geen behandeling met voldoende goed resultaat.

De behandeling van de lage vorm van PF is al beschreven in de 14e eeuw en wordt tegenwoordig, met enige aanpassingen, nog steeds gebruikt. Dit is de fistulotomie, waarbij de fistel en alle tussen de huid en fistel inliggend weefsel, in de lengte opengesneden wordt. Deze behandeling wordt nog steeds gezien als de gouden standaard waarbij genezingspercentages rond de 95% worden beschreven.<sup>1</sup> Hoge PF kunnen niet zomaar met een fistulotomie behandeld worden, omdat hiermee de anale sluitspier volledig doorgesneden wordt en incontinentie voor ontlasting het gevolg is. De behandelingen voor de hoge vorm van PF en voor RVF blijven een onderwerp van discussie.

De grote hoeveelheid aan verschillende technieken voor de behandeling van hoge PF en RVF geeft aan hoe moeilijk het is om deze aandoening te behandelen.<sup>2-10</sup> Ondanks dat er veel studies zijn gepubliceerd over deze chirurgische technieken, blijft de kwaliteit van de studies laag. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de behandeling van RVF beschikbaar en prospectieve studies zijn erg zeldzaam.<sup>3, 11-14</sup> Meer prospectieve studies, meestal klein, zijn gepubliceerd betreffende de behandeling van hoge PF.<sup>6, 8, 10</sup> en tevens zijn er enkele gerandomiseerde studies beschikbaar.<sup>15-28</sup> Het vergelijken van al deze studies blijft moeilijk door het grote aantal verschillende technieken dat wordt gebruikt en het verschil in studieopzet. Een goed advies over welke techniek gebruikt moet worden voor hoge PFs en RVFs is niet mogelijk, waardoor er grote verschillen zijn in behandelalgoritmes tussen verschillende centra wereldwijd, nationaal en zelfs regionaal. Een nationale richtlijn voor Nederland over behandeling van PF wordt op dit moment ontwikkeld. De verwachting is niet dat deze richtlijn een evidence-based behandelalgoritme zal voortbrengen, maar vooral een advies op basis van consensus zal geven.

**Chapter 2** is het resultaat van een retrospectieve studie naar de resultaten van de fistulotomie bij lage PF (LPF). Het doel van de studie was het evalueren van de genezings- en recidiefpercentages van de fistulotomie in een regionale setting, met als specifiek doel het evalueren van de postoperatieve continentiestatus om te zien of de techniek ook goed is met betrekking tot deze secundaire uitkomstmaat.

In de laatste 10 jaar zijn 537 patiënten behandeld voor een LPF. De fistels waren grotendeels cryptoglandulair (66,5%). Vrijheid van de fistel na 5 jaar follow-up was 0,81 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI), 0,71-0,85). Het secundaire genezingspercentage, na een tweede behandeling voor een recidief, was iets beter met 90,3%.

Alhoewel de continentiestatus alleen postoperatief werd geëvalueerd, lijken de resultaten zorgelijk met slechts 26,3% van de patiënten die een normale continentiestatus rapporteren. Hoge incontinentie, geduid als een Vaizeyscore >6,29 werd gezien in 95 patiënten (28,0%). De kwaliteit van leven was gelijk aan de normale populatie.

Ondanks deze relatief hoge incontinentiegetallen die werden gevonden, leek er geen invloed te zijn op de kwaliteit van leven. Er werd geen duidelijke relatie gevonden



tussen het aantal eerdere fisteloperaties en de continentiestatus. Desondanks blijft het denkbaar dat multipele operaties de kans op sfincterschade groter maken. Daarnaast blijft het ook mogelijk dat patiënten die behandeld zijn met een fistulotomie mogelijk een hoge PF hadden, wat een groter percentage aan incontinentie kan opleveren.

De fistulotomie geeft hoge genezingspercentages, echter wordt er maar bij ongeveer een kwart van de patiënten een normale continentiestatus gevonden en bij zelfs 28% van de patiënten was sprake van hoge incontinentie. Voor een behandeling die wordt gezien als de gouden standaard voor LPF, is deze secundaire uitkomst erg zorgelijk. Het is nodig om de behandeling voor LPF te verbeteren als dit het percentage aan hoge postoperatieve incontinentie kan verlagen. Dit kan bereikt worden door meer preoperatieve diagnostiek om de echte LPFs aan te tonen, door het verbeteren van de fistulotomie of door het ontwikkelen van een betere chirurgische techniek dan de fistulotomie.

**In chapter 3** wordt de blik verschoven naar de behandeling van hoge cryptoglandulaire perianale fistels (HCPF). Een overzicht wordt gepresenteerd van de beschikbare gerandomiseerde studies naar de behandeling van deze vorm van PF. De beschikbaarheid van gerandomiseerde studies is beperkt en vergelijking wordt bemoeilijkt door de hoeveelheid aan verschillende technieken die worden vergeleken. Hierdoor was het alleen mogelijk om de verschuivingsplastieken (MAF) te vergelijken met fistelpluggen (FP) in een meta-analyse. Deze meta-analyse liet geen voordeel zien voor een van beide technieken.

De MAF lijkt wel de meest onderzochte techniek te zijn voor HCPF. Of dit dan ook de beste techniek is blijft onduidelijk. Andere technieken die gerandomiseerd onderzocht zijn, zijn fibrinelijs, autologe stamcellen, de island flap anoplastiek, de verschuivingsplastiek van de volledige rectale wand, de ligatie van het intersfincterische fistelkanaal (LIFT), fistulotomie met sfincterreconstructie, sfincter sparende seton, en technieken gecombineerd met antibiotica.

Slechts een andere systematische review vergelijkt alle beschikbare chirurgische technieken voor hoge PF, en de auteurs achten het ook hier niet mogelijk om een techniek te adviseren boven elke andere.<sup>30</sup> Er zijn nog enkele andere reviews verschenen in de afgelopen jaren, die voornamelijk een specifieke techniek bekijken en vaak ook niet-gerandomiseerde studies includeren.<sup>31</sup> Wij presenteren een review met alleen gerandomiseerde studies, en alhoewel dit het meest betrouwbare bewijs oplevert, is het in dit geval misschien niet de beste manier om de juiste techniek te identificeren voor behandeling van HCPF. Een studie met alle beschikbare resultaten van alle technieken laat ons misschien zien welke technieken het best gerandomiseerd bekeken kunnen worden, wat later hopelijk wel resulteert in de identificatie van de beste techniek.

De lange termijn resultaten van een nieuwe techniek voor het sluiten van HCPFs wordt beschreven in <sup>chapter 4</sup>. De MAF wordt hierbij gecombineerd met trombocytenrijk plasma (PRP) om te proberen de wondgenezing te verbeteren. De MAF is een van de oudste en meest bekende technieken voor het sluiten van een PF en is daarom gekozen als basis voor deze operatieve techniek met het idee dat dit de beste resultaten oplevert met de kortste leercurve.<sup>10</sup>

Twee jaar na operatie vinden we een goed resultaat met vrijheid van de fistel van 0,83 (95% BI, 0,62-0,93). De korte termijn resultaten die eerder zijn gepubliceerd laten een jaar na operatie iets betere resultaten zien, zoals verwacht.<sup>10</sup> Postoperatieve incontinentie op de lange termijn laat goede resultaten zien met een mediane Vaizeyscore van 3.

Het gebruik van PRP is al aangetoond nuttig in andere vormen van wondgenezing, zoals maxillofaciaal, plastische chirurgie, orthopedische chirurgie, en in de behandeling van chronische wonden en ulcera.<sup>32-37</sup> Uit de trombocyten in de PRP komen groeifactoren vrij als ze geactiveerd worden, die zorgen voor verbeterde wondgenezing en regeneratie van weefsel, nieuwe capillaire groei en versnelling van epithelialisatie in chronische wonden. Deze effecten lijken ook een verbeterde heling te geven in PF, waarbij de prijs van het maken van de PRP ongeveer € 700,- is. Of de behandeling kosteneffectief is zal moeten blijken uit verder onderzoek.

Ondanks dat de resultaten van deze studie goed zijn, moet de techniek toch onderzocht worden in een gerandomiseerde studie. Deze studie is reeds gestart en de resultaten zullen afgewacht moeten worden.

De eerste resultaten van een pilotstudie naar het gebruik van PRP bij patiënten met Crohnse hoge PF worden beschreven in **chapter 5**. Deze pilotstudie is gestart nadat de eerste resultaten van de techniek bij HCPF bekend werden. Het doel van de pilotstudie was om ook verbeterde heling van hoge PF te bewerkstelling bij patiënten met de ziekte van Crohn. De techniek die gebruikt werd is gelijk aan de techniek voor HCPF. We combineerden de MAF met het injecteren van PRP in het fistelkanaal.

De eerste resultaten laten een vrijheid van de fistel zien, 1 jaar na operatie, van 0,70 (95% BI, 0,33-0,89), wat minder goed is dan bij de cryptoglandulaire fistels. Echter, we weten dat de genezingspercentages lager zijn bij fistels gerelateerd aan de ziekte van Crohn.<sup>38-41</sup> Twee patiënten (20%) genazen niet met onze techniek. Eén patiënt (10%) ontwikkelde een recidief na eerdere heling. Data betreffende preoperatieve continentiestatus waren niet beschikbaar, maar postoperatief was de mediane Vaizeyscore 8, wat redelijk hoog is. Dit komt mogelijk door eerdere operaties, of omdat, zoals bekend is, de kans op incontinentie bij patiënten met de ziekte van Crohn over het algemeen groter is.<sup>42</sup>

Het is onduidelijk of PRP dezelfde verbetering in wondgenezing geeft bij patiënten met de ziekte van Crohn. Verschillende groeifactoren en interleukines lijken een veranderde of verminderde functie te hebben bij de ziekte van Crohn.<sup>43-45</sup> Helaas zijn er tot nu toe geen andere studies bekend die PRP gebruiken bij patiënten met deze ziekte. Of PRP nuttig is voor het verbeteren van de genezingspercentages bij hoge PF bij patiënten met de ziekte van Crohn blijft onduidelijk totdat lange termijn resultaten, en zo mogelijk resultaten van een gerandomiseerde studie, beschikbaar komen.

**Chapter 6** beschrijft een studie die gedaan werd met het populatie-gebaseerde IBD cohort van Zuid Limburg in Nederland (IBD-ZL). Alle gevallen van inflammatoire darmziekten zijn sinds 1991 geregistreerd in dit cohort. Alle patiënten met de ziekte van Crohn zijn gebruikt voor deze studie. Gegevens over incidentie van PF en RVF, recidieven en gegevens over medicamenteuze en chirurgische behandelingen zijn uit database en medische statussen gehaald. In totaal hadden 1162 patiënten uit het cohort de ziekte van Crohn. De absolute incidentie van PF was 13,9%. Hiervan ontwikkelde 30,4% de fistel voor het stellen van de diagnose ziekte van Crohn. De mediane periode van het ontwikkelen van de fistel na diagnose was 2,1 jaar. De 20-jaars cumulatieve waarschijnlijkheid van het ontwikkelen van een PF was 21,5%. Er werd geen significant verschil in incidentie gezien tussen de periodes voor en na introductie van anti-TNF. Geïdentificeerde risicofactoren waren lokalisatie van de ziekte van Crohn in het colon (adjusted HR 2,18; 95%CI 1,33-3,58) en een periaanaal abces (adjusted HR 18,60; 95%CI 13,22-26,16). Specifieke medicamenteuze en chirurgische behandeling konden helaas voor het overgrote deel van de patiënten niet worden geïdentificeerd. Bij 36,6% van de patiënten ontstond er een recidief, wat correspondeert tot een

cumulatief recidiefrisico van 73,2% na 20 jaar. De recidieven kwamen meer voor in de groep na introductie van anti-TNF (45.2% versus 30.0%,  $p < 0.05$ ), waarvoor geen goede verklaring is gevonden.

De absolute incidentie van RVF was 2,3% wat correspondeert met een cumulatieve incidentie van 3,9% na 20 jaar. De incidentie van RVF lijkt significant lager te zijn na de introductie van anti-TNF (1.4% versus 5.1%,  $p < 0.05$ ). Of deze therapie hiervoor verantwoordelijk is, is onduidelijk. De enige risicofactor die werd aangetoond is het ontwikkelen van een periaanaal abces (HR 8.59; 95%CI 3.30-22.36). Ook voor dit type fistel konden medicamenteuze en chirurgische behandelingen niet goed worden geïdentificeerd.

PF zijn veel voorkomend bij de ziekte van Crohn en, ondanks recente ontwikkelen en veranderingen in medicamenteuze behandelingen, lijkt de incidentie niet af te nemen. RVF komen minder vaak voor en hiervan lijkt de incidentie in de laatste 10 jaar af te nemen. De resultaten van deze studie onderstrepen de noodzaak van het verbeteren van zowel medicamenteuze als chirurgische behandelingen voor deze type fistels.

In **chapter 7** worden de eerste resultaten gepresenteerd van een lokale, transperineale of transvaginale, behandeling voor RVF, waarbij gebruik wordt gemaakt van een gecrosslinkte collagene matrix biomat (Permacol). Het resultaat van deze nieuwe techniek laat redelijke resultaten zien betreffende vrijheid van de fistel na 1 jaar van 0,64 (95% BI, 0,30-0,85). In vergelijking met de technieken die beschreven worden in **chapter 9**, lijkt dit resultaat niet superieur. Echter, het is een lokale techniek die laag invasief is, wat er voor zorgt dat andere technieken nog uitgevoerd kunnen worden in geval van falen. Als tweederde van de patiënten genezen zijn, dan hoeft slechts een beperkt aantal blootgesteld te worden aan de meer invasieve operaties zoals spierflappen of -transposities.

Er zijn nog enkele andere studies beschikbaar die gebruik maken van matten, en allen maken gebruik van verschillende typen biomatten.<sup>5, 46-49</sup> Het grootste verschil met de Permacolmat is het feit dat de andere matten oplossen en dat Permacol het weefsel juist toelaat om erin te groeien waarbij het vervangen wordt voor stevig weefsel. De hypothese is dat Permacol op deze manier mogelijk een betere barrière vormt tussen de beide fistelopeningen.

Of deze techniek nuttig is voor RVF van alle typen is nog niet duidelijk. De patiënten met een fistel die ontstond na behandeling van een maligniteit leken niet te helen met deze lokale techniek. Fistels van deze oorzaak zouden mogelijk beter behandeld kunnen worden met het plaatsen van gezond weefsel zoals een Martius procedure, een gracilis spiertranspositie of een andere vorm van spiertranspositie, vanwege de bekende beperkte genezingsmogelijkheid en littekenvorming van weefsel na radiotherapie.<sup>50</sup>

De lange termijn resultaten, en specifiek de secundaire uitkomsten zoals continentiestatus, seksueel functioneren en kwaliteit van leven, moeten afgewacht worden om te zien of deze techniek een nuttige aanvulling is op ons scala aan operatieve opties.

In **chapter 8** worden resultaten gepresenteerd van spierflappen en transposities voor PF, RVF en gecombineerde fistels. Deze technieken (de Martius procedure, transposities van de gracilis spier, de Limberg flap<sup>51</sup> en de gluteale VY transpositie flap<sup>52</sup>) zijn gereserveerd voor de meest ernstige casussen. Alle patiënten die door middel van deze technieken geopereerd zijn hadden al meerdere andere operaties ondergaan zonder succes.

In totaal zijn 20 patiënten door middel van deze technieken geopereerd in de laatste

10 jaar. Tien (50.0%) hadden een PF, 5 (25.0%) hadden een RVF en 5 (25.0%) had een gecombineerde PF en RVF fistel. Het aantal eerdere fisteloperaties varieerde tussen de 2 en 12 met een mediaan van 7.0. Slechts 14 (70.0%) genas na de operatie, wat betekent dat er 6 (30.0%) een persisterende fistel hadden. Van de genezen patiënten ontwikkelde 10 (71.4%) een recidief fistel. Dit betekent dat het primaire succespercentage slechts 20.0% was. Eén jaar postoperatief was de cumulatieve genezing 0.32 (95% BI 0.12 – 0.52). De mediane tijd tot het ontstaan van een recidief was 5.2 maanden (2.4 – 37.7).

Deze studie laat zien dat de beschreven technieken waarschijnlijk geen goede laatste optie zijn voor PF, RVF en gecombineerde fistels. Het is natuurlijk wel mogelijk om in geselecteerde patiënten deze technieken te gebruiken, waarbij patiënten wel bereid zouden moeten zijn tot vervolgooperaties gezien er regelmatig kleine(re) recidieven optreden. Het wordt in deze studie wederom duidelijk dat we nog geen goede definitieve chirurgische opties hebben voor deze fistels. Het blijft nodig om meer basaal onderzoek naar de etiologie van de fistels te doen, chirurgische technieken verder te ontwikkelen, en om de huidige beschikbare technieken goed met elkaar te vergelijken.

In **Chapter 9** van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van de literatuur die beschikbaar is over de chirurgische behandeling van RVF. Er zijn veel verschillende technieken geïdentificeerd, waarbij deze ingedeeld zijn in de volgende groepen: Verschuivingsplastieken, transperineale sluitingen, de Martius procedure, transposities van de gracilis spier, resecties van de endeldarm, transabdominale procedures, reparatie met een mesh (mat), pluggen, endoscopische technieken, sluiting met biomaterialen, en overige technieken. Deze grote hoeveelheid aan categorieën geeft op zichzelf al aan hoeveel opties er zijn en indirect welke problemen proctologen tegenkomen bij de behandeling van een RVF.

Ondanks dat er een behoorlijk aantal studies zijn geïdentificeerd, was de kwaliteit van de literatuur laag. Gerandomiseerde studies waren niet beschikbaar zoals uitgelegd, en slechts 5 prospectieve studies zijn gevonden. Dit maakt het onmogelijk om aan goede conclusie te trekken over welke techniek gebruikt moet worden om een RVF te behandelen. Wat wel duidelijk werd uit meerdere studies over verschillende technieken, was dat het genezingspercentage lijkt af te nemen naarmate er meer studies over een techniek gepubliceerd worden. Over het algemeen lijkt de genezingstendens rond de 66% van alle patiënten te liggen op het moment dat er voldoende literatuur over een techniek beschikbaar is.<sup>13, 53-55</sup> De reden voor deze afname in genezing blijft onduidelijk, maar verschillende redenen zijn mogelijk: Selectiebias in de eerdere studies, publicatiebias, beter opgezette nieuwere studies, of omdat er verschillen zijn in uitvoering van de technieken tussen chirurgen.

Losstaand van de discussie welke techniek nu resulteert in de beste genezingspercentages, is het feit dat er meer nadruk gelegd moet worden op de secundaire uitkomsten van de behandelingen zoals postoperatieve incontinentie, seksueel functioneren, en kwaliteit van leven. Terwijl goede studies naar de chirurgische behandeling zeldzaam zijn, zijn de resultaten met betrekking tot deze secundaire uitkomsten vrijwel niet bestaand.<sup>11, 12, 54, 56</sup> Het is noodzakelijk dat nieuwe studies deze secundaire uitkomsten bekijken, want een verslechtering in deze uitkomsten kan een behandeling toch onsuccesvol maken, ondanks dat de fistel dicht blijft.

Suggesties zijn gegeven over hoe resultaten van trials systematisch te rapporteren, wat er hopelijk voor zorgt dat er uiteindelijk gerandomiseerde studies volgen, of in ieder geval beter vergelijkbare studies, zodat we kunnen uitvinden welke behandeling voor RVF het beste is.

## Referenties

1. Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA, et al. A prospective audit of fistula-in-ano at St. Mark's hospital. *Colorectal Dis.* 2002;4:13-19.
2. Elkins TE, DeLancey JO, McGuire EJ. The use of modified Martius graft as an adjunctive technique in vesicovaginal and rectovaginal fistula repair. *Obstet Gynecol.* 1990;75:727-733.
3. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1136-1139.
4. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Garcia LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:451-454.
5. Moore RD, Miklos JR, Kohli N. Rectovaginal fistula repair using a porcine dermal graft. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1165-1167.
6. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:581-586.
7. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:79-86.
8. de la Portilla F, Rada R, Jimenez-Rodriguez R, Diaz-Pavon JM, Sanchez-Gil JM. Evaluation of a new synthetic plug in the treatment of anal fistulas: results of a pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1419-1422.
9. Meirero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011;15:417-422.
10. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011;13:215-218.
11. van der Hagen SJ, Soeters PB, Baeten CG, van Gemert WG. Laparoscopic fistula excision and omentoplasty for high rectovaginal fistulas: a prospective study of 40 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1463-1467.
12. Chen XB, Liao DX, Luo CH, et al. [Prospective study of gracilis muscle repair of complex rectovaginal fistula and rectourethral fistula]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013;16:52-55.
13. Athanasiadis S, Oladeinde I, Kuprian A, Keller B. [Endorectal advancement flap-plasty vs. transperineal closure in surgical treatment of rectovaginal fistulas. A prospective long-term study of 88 patients]. *Chirurg.* 1995;66:493-502.
14. Gajsek U, McArthur DR, Sagar PM. Long-term efficacy of the button fistula plug in the treatment of ileal pouch-vaginal and Crohn's-related rectovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:999-1002.
15. Research ICoM. Multicentric randomized controlled clinical trial of Kshaarasootra (Ayurvedic medicated thread) in the management of fistula-in-ano. Indian Council of Medical Research. *Indian J Med Res.* 1991;94:177-185.
16. Zbar AP, Ramesh J, Beer-Gabel M, Salazar R, Pescatori M. Conventional cutting vs. internal anal sphincter-preserving seton for high trans-sphincteric fistula: a prospective randomized manometric and clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2003;7:89-94.
17. Ho KS, Ho YH. Controlled, randomized trial of island flap anoplasty for treatment of trans-sphincteric fistula-in-ano: early results. *Tech Coloproctol.* 2005;9:166-168.
18. Singer M, Cintron J, Nelson R, et al. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:799-808.
19. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1736-1740.
20. Gustafsson UM, Graf W. Randomized clinical trial of local gentamicin-collagen treatment in advancement flap repair for anal fistula. *Br J Surg.* 2006;93:1202-1207.
21. Perez F, Arroyo A, Serrano P, et al. Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2006;192:34-40.
22. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendariz P, de Miguel M. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg.* 2009;96:608-612.
23. Khafagy W, Omar W, El Nakeeb A, Fouda E, Yousef M, Farid M. Treatment of anal fistulas by partial rectal wall advancement flap or mucosal advancement flap: a prospective randomized study. *Int J Surg.* 2010;8:321-325.
24. MM Ab-b-k-r, Wen H, Huang HG, et al. Randomized controlled trial of minimally invasive surgery using acellular dermal matrix for complex anorectal fistula. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3279-3286.
25. Altomare DF, Greco VJ, Tricomi N, et al. Seton or glue for trans-sphincteric anal fistulae: a prospective



- randomized crossover clinical trial. *Colorectal Dis.* 2011;13:82-86.
26. van Koperen PJ, Bemelman WA, Gerhards MF, et al. The anal fistula plug treatment compared with the mucosal advancement flap for cryptoglandular high transsphincteric perianal fistula: a double-blinded multicenter randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:387-393.
  27. Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Garcia-Olmo D, Group FC. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:762-772.
  28. Mushaya C, Bartlett L, Schulze B, Ho YH. Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg.* 2012;204:283-289.
  29. Dubsy PC, Stift A, Friedl J, Teleky B, Herbst F. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:852-857.
  30. Jacob TJ, Perakath B, Keighley MR. Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006319.
  31. Vergara-Fernandez O, Espino-Urbina LA. Ligation of intersphincteric fistula tract: what is the evidence in a review? *World J Gastroenterol.* 2013;19:6805-6813.
  32. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:56-60.
  33. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 1997;55:1294-1299.
  34. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:229-237; discussion 238-229.
  35. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2001;24:483-488.
  36. Bose B, Balzarini MA. Bone graft gel: autologous growth factors used with autograft bone for lumbar spine fusions. *Adv Ther.* 2002;19:170-175.
  37. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J.* 2003;12:400-407.
  38. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:486-495.
  39. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, Phillips RK, Hart AL. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:5-22.
  40. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A Prospective Evaluation of the Ligation of the Intersphincteric Tract Procedure for Complex Anal Fistula in Patients With Crohn Disease. *Ann Surg.* 2013.
  41. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, Baxter NN. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:351-358.
  42. Papathanasopoulos A, Van Oudenhove L, Katsanos K, Christodoulou D, Tack J, Tsianos EV. Severity of fecal urgency and incontinence in inflammatory bowel disease: clinical, manometric and sonographic predictors. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2450-2456.
  43. Schaufelberger HD, Uhr MR, McGuckin C, et al. Platelets in ulcerative colitis and Crohn's disease express functional interleukin-1 and interleukin-8 receptors. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:656-663.
  44. Kapsoritakis A, Sfiridaki A, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:418-422.
  45. Saito S, Tsuno NH, Sunami E, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:229-237.
  46. Ellis CN. Outcomes after repair of rectovaginal fistulas using bioprosthetics. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1084-1088.
  47. Pye PK, Dada T, Duthie G, Phillips K. Surgisistrade mark mesh: a novel approach to repair of a recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1554-1556.
  48. Shelton AA, Welton ML. Transperineal repair of persistent rectovaginal fistulas using an acellular cadaveric dermal graft (AlloDerm). *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1454-1457.
  49. Schwandner O, Fuerst A, Kunstreich K, Scherer R. Innovative technique for the closure of rectovaginal fistula using Surgisis mesh. *Tech Coloproctol.* 2009;13:135-140.
  50. Anderson JR, Spence RA, Parks TG, Bond EB, Burrows BD. Rectovaginal fistulae following radiation treatment for cervical carcinoma. *Ulster Med J.* 1984;53:84-87.
  51. Borges AF. Choosing the correct Limberg flap. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62:542-545.
  52. Benedetti Panici P, Di Donato V, Bracchi C, et al. Modified gluteal fold advancement V-Y flap for vulvar reconstruction after surgery for vulvar malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;132:125-129.

53. de Parades V, Dahmani Z, Blanchard P, Zeitoun JD, Sultan S, Atienza P. Endorectal advancement flap with muscular plication: a modified technique for rectovaginal fistula repair. *Colorectal Dis.* 2011;13:921-925.
54. Pitel S, Lefevre JH, Parc Y, Chafai N, Shields C, Tired E. Martius advancement flap for low rectovaginal fistula: short- and long-term results. *Colorectal Dis.* 2011;13:e112-115.
55. Lefevre JH, Bretagnol F, Maggiori L, Alves A, Ferron M, Panis Y. Operative results and quality of life after gracilis muscle transposition for recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1290-1295.
56. Chew SS, Rieger NA. Transperineal repair of obstetric-related anovaginal fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:68-71.

